Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. Dietrich)

Beitrag zur frühkindlichen myeloischen Leukämie.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizin. Chirurgie u. Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Helmut Straube
aus Dresden.

HAMBURG 1939

H. Schimkus, Hamburg 36, Gänsemarkt 35

Dekan: Prof. Dr. Stickl

Berichterstatter: Dozent Dr. Schmidt

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zum Druck genehmigt von der
Medizinischen Fakultät Tübingen

Meinen lieben Eltern.

Inhaltsübersicht

Allgemeiner Teil

Einleitung

Definition, Systematik und Symptomatologie der Leukämien.

Differentialdiagnose der Leukämien.

Aetiologie.

Spezieller Teil

Eigene Beobachtung.

Krankengeschichte.
Sektionsprotokoll.
Diagnose.

Casuistik.

Zusammenfassung.

A l l g e m e i n e r T e i l

Seit Virchow, der die Leukämien zuerst für besondere Krankheiten der blutbildenden Organe erklärte, sind dank der Untersuchungen von Neumann, Ehrlich, Naegeli u.a. wichtige Erkenntnisse über Herkunft, Systematik und pathologisch-histologische Veränderungen der Leukämien gewonnen worden. So fand Neumann als erster, daß das Knochenmark verändert ist. Auf Ehrlich gilt die heute noch gültige Einteilung der Leukämien in lymphatische und myeloische zurück. Naegeli stellte 1900 den Begriff der Myeloblasten auf und legte damit den Grundstein zur exakten histologischen Diagnose der Leukämien.

Trotz dieser Fortschritte konnte die Frage der Aetiologie noch nicht geklärt werden.

Der Erforschung der frühkindlichen Leukämien stehen noch besondere Schwierigkeiten im Wege, die in der Seltenheit des Vorkommens dieser Erkrankung begründet liegen. Einzelne Forscher zweifeln daran, daß überhaupt unter vier Jahren eine "echte" Myelose vorkommt.

Diese Umstände sind der Anlaß, anhand eines Falles des Tübinger Pathologischen Institutes einen Beitrag zu der spärlich vorhandenen Literatur über frühkindliche Leukämien zu liefern.

Im allgemeinen Teil sei dargetan, welcher Stand der Erforschung der Leukämien bis jetzt erreicht ist, wie man sie diagnostizieren kann, was man unter einer Pseudoleukämie versteht und welche Erkrankungen differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen sind.

Unter Leukämie verstehen wir heute eine Systemerkrankung des gesamten hämatopoetischen Gewebes des Körpers, welcher in pathologisch gesteigertem Masse große Mengen weißer Blutzellen produziert und diese Zellen in der Regel in das zirkulierende Blut abgibt. Unter Systemerkrankung ist dabei ein gleichzeitiges, autochthones Entstehen der leukämischen Wucherungen in verschiedenen Organen zu verstehen. Die autochthone Entstehung war lange Zeit umstritten und auch

heute wollen noch einige Autoren die leukämischen Wucherungen als Metastasen eines Primärtumors aufgefaßt haben.

Ehrlich stellte bei seinen Untersuchungen fest, daß weniger die hohe Zahl der Leukozyten als ihre Art für die Diagnose einer Leukämie wichtig sei. Er fand Leukämien mit fast ausschließlicher Vermehrung der lymphatischen Zellen und nannte diese lymphatische Leukämien oder Lymphadenosen und solche mit überwiegender Vermehrung der Knochenmarkzellen und deren Abkömmlingen und bezeichnete diese als myeloische Leukämien oder Myelosen.

Die Vermehrung der weißen Zellen geht vorzugsweise von undifferenzierten Zellen des retikuloendothelialen Systems in Knochenmark, Milz, Leber und Lymphknoten aus. Auch die Kapillarendothelien können dazu befähigt sein.

Der Umfang der Wucherungen kann ganz verschiedene Grade annehmen, so können diese in manchen Fällen nur auf Knochenmark und Milz beschränkt sein; in anderen Fällen aber auch das retikuloendotheliale Gewebe der Leber und Lymphknoten beteiligt sein;in seltenen Fällen sind von den Kapillaren der Haut ausgehende Wucherungen beobachtet worden.

Dementsprechend sind die klinischen Erscheinungen der Leukämien äußerst mannigfaltig. Die ersten Symptome gehen zumeist von einem sich entwickelnden Milztumor aus und bestehen in Völlegefühl, Druck in der Magengegend, Stechen in der linken Bauchseite und Störungen in der Verdauung. Es treten Schweiße und subfebrile Temperaturen auf. Allmählich werden die Patienten blaß und magern ab. Später kann eine Lebervergrößerung und Schwellung der Lymphknoten hinzukommen, welch letztere aber nicht in allen Fällen beobachtet wurde und nicht zur Diagnose unbedingt erforderlich ist. Diese stützt sich vielmehr am Anfang ausschließlich auf das Blutbild. In der Regel zeichnet sich dieses bei den Leukämien durch hohe Leukocytenwerte und durch unreife, pathologische Zellformen aus. Allerdings gibt es auch hier Ausnahmen und so unterscheidet man nach Naegeli 1. eine aleukämische Form mit keinerlei pathologischen Zellen im Blut,

2. eine subleukämische Form mit wenig pathologischen Zellen und nur geringer Vermehrung der Weißen, 3.die ausgesprochenen Leukämien mit Leukocytenwerten von 100 000 - 500 000 und mehr. Die Grenze zwischen den genannten Formen ist unscharf, Übergänge kommen vor, so dass man im allgemeinen nur noch zwischen einer aleukämischen mit nicht verändertem Blutbild und einer leukämischen Myelose bezw. Lymphadenose unterscheidet.

Das Charakteristische des Blutbildes der myeloischen Leukämie besteht in dem Vorhandensein von Maeloblasten,Myelocyten und deren Übergangsformen. Die prozentuale Verteilung dieser Formen ist sehr variabel,am meisten vertreten sind neutrophile Myelocyten mit 20 - 40%.Eosinophile Myelocyten und Myeloblasten kommen meist mit einigen Prozenten vor,letztere aber können im Laufe der Krankheit sehr zunehmen,was prognostisch als ungünstiges Zeichen anzusehen ist, da klinische Beobachtungen gezeigt haben, dass je höher die Zahl der unreifsten Zellformen anwächst, ein um so acuteres, schnell zum letalen Ausgang führendes Krankheitsbild die Folge ist. Im roten Blutbild sind Normoblasten konstant zu finden; ihre Zahl ist meist vermindert.

Weitere klinische Erscheinungen lassen sich leicht aus der Tatsache ableiten,daß die massenhaft und überstürzt gebildeten, unreifen Zellformen zweifellos minderwertig in ihren Aufgaben für den Organismus sind; einmal belasten sie den Körper, indem erhöhte und wahrscheinlich sogar veränderte Stoff - wechselvorgänge statthaben, und zum anderen machen die minderwertigen Leukocyten den Organismus gegen bestehende oder hinzutretende Infektionskrankheiten widerstandslos.

Manche Autoren nehmen an,daß infolge der veränderten Stoffwechselvorgänge von dem myeloischen Gewebe toxische Stoffe gebildet würden, die als Ursache für die in späteren Stadien auftretende Kachexie und Anämie und für die häufig vorhandenen Petechien anzusehen wären.

Nach Erörterung der Symptomatologie der myeloischen Leukämie soll im folgenden der Begriff der Pseudoleukämie untersucht und die Unterschiede beider herausgestellt werden.

Der Begriff der Pseudoleukämie ist als ein klinischer Ausdruck aufzufassen. Er besagt nur, daß bei einem Patienten leukämieähnliche Symptome wie Milztumor, Lebervergrößerung, Lymphknotenschwellung, Anämie vorhanden sind, ohne daß bisher eine "echte" Leukämie nachgewiesen ist. Pseudoleukämie ist also eine Bezeichnung für einen Symptomenkomplex, der den Symptomen der Leukämien ähnlich, ja gleich sein kann. Nur das Blutbild kann oftmals die Unterscheidung ermöglichen. Bei den Pseudoleukämien finden sich nämlich im Blute keine pathologischen Zellen. Mit diesem Kriterium unterscheiden wir k l i n i s c h die "echten" Leukämien von den Pseudoleukämien. Solche leukämieähnliche Symptome können z.B. von entzündlichen Granulationsgeschwülsten wie Tuberkulose, Lues und Lymphogranulom oder von Lymphosarkomen hervorgerufen werden. Die aleukämische Lymphadenose und die aleukämische Myelose werden ebenfalls hierher gerechnet, da das Blutbild keine charakteristischen Veränderungen aufweist. Dem Pathologen wird es mittels der histologischen Untersuchung zumeist möglich sein, die dem klinischen Symptomenkomplex der Pseudoleukämie zugrundeliegende Krankheit festzustellen und diesen durch eine Diagnose zu ersetzen.

Die histologische Diagnose der myeloischen Leukämie wird gestellt aus der myeloischen Umwandlung des Knochenmarks und der Milz, aus den myeloischen Infiltraten in Leber und Lymphknoten. Außerdem sind in Haut, Nieren, Nebennieren, Thymus, Hirn, Lungen, Pankreas und anderen Organen myeloische Infiltrate gefunden worden.

Aus der Art der Zellen, aus der Zusammensetzung des Zellbildes, aus ihrer Anordnung und aus der Ausdehnung des myeloischen Gewebes läßt sich die Diagnose meist einwandfrei stellen.

Ganz ähnlich wie mit dem Begriff der Pseudoleukämie verhält es sich auch mit dem der Anämia pseudoleukämica infantum, welcher hier aus differentialdiagnostischen Erwägungen besprochen werden muß.

Die Anaemia pseudoleukaemica infantum (Jaksch-Hayem) stellt auch nur den klinischen Begriff für einen Symptomenkomplex dar. Die Anämie kann z.B. un-

ter dem Einfluß von Syphilis, Rachitis und Ernährungsfehlern ausgelöst werden. Die Symptome bestehen in hochgradiger Blässe, Herzgeräuschen, hämorrhagischer Diathese; die Milz ist derb und vergrössert, die Leber weich und vergrössert. Die Lymphknoten könen ebenfalls vergrößert sein und haben infolge der starken Erythropoese ein kirschrotes Aussehen. Das Blutbild zeigt eine hochgradige Verminderung der Roten bis 1,0 - 2,0 Mill. und stark herabgesetzten Hb-Gehalt. Eine starke Erythropoese, das überwiegende Vorhandensein von Erythroblasten sind also wichtige Kriterien der Anaemia pseudoleukaemica infantum. Der F.-J. kann verschieden sein, meist dominiert bei der Regeneration der normocytische Typ und dann ist der Färbe-Index 1,0; in anderen Fällen kann aber der spät - embryonale Blutbildungsmodus vorherrschen, wobei der F.-J. 1,0 ist. Infolge dieser beiden Möglichkeiten ist das Blutbild sehr mannigfaltig; es kommen Makrocyten, Mikrocyten, Normoblasien, basophile Punktierung dazu Anisocytose, Poikilocytose und Polichromasie vor.

Der Rückfall in den spätembryonalen Blutbildungsmodus würde auch ein Verständnis für die Beteiligung von Milz, Leber und Lymphknoten eröffnen, alles Organe, die der Blutbildung im embryonalen Leben fähig gewesen sind.

Das weiße Blutbild zeichnet sich durch eine ansehnliche Leukocytose mit Werten von 20 000 - 50 000 aus, meist überwiegen die Neutrophilen, in anderen Fällen die kleinen Lymphocyten. Die Monocyten werden oft auffallend zahlreich gefunden.

Die klinische Unterscheidung der Anaemia pseudoleukaemica infantum von einer Leukämie oder Pseudoleukämie z.B. der aleukämischen Myelose kann recht schwierig sein, wird aber noch wesentlich komplizierter, wenn ausser der Leukämie oder Pseudoleukämie noch eine Infektionskrankheit vorhanden ist. Die Infektionskrankheiten üben einen Reiz auf das Knochenmark aus und dieses antwortet mit erhöhter Produktion, mit vermehrter Ausschwemmung auch jugendlicher Formen bis schließlich sogar unreife Formen, also Myeloblasten und Myelocyten im peripheren Blutbild nach-

weisbar sind. Dieses Verhalten des Knochenmarks bezeichnet man, sofern sich kein Anhalt für eine andere Erkrankung am Knochenmark feststellen läßt als eine myeloische Reaktion. Mit dieser Tatsache wird auch das wichtigste klinische Kriterium das Blutbild in seiner Bedeutung für die Diagnose herabgesetzt, da gar nicht so selten leukämieähnliche Symptome mit Infektionskrankheiten vergesellschaftet vorkommen. Jetzt wird auch verständlich, warum so viele nur klinisch beobachtete Fälle der Literatur zu so reichlichen Widersprüchen Anlaß geben. In vielen Fällen bestehen eben noch so große d i a g n o s t i s c h e Schwierigkeiten, daß die Begriffe Pseudoleukämie und Anaemie pseudoleukaemica infantum noch gerechtfertigt erscheinen.

Aetiologie der Leukämien.

Obwohl die Begriffe der "echten" und Pseudoleukämie geschaffen worden sind, ist noch keine einheitliche und allgemeingültige Anschauung über das Wesen und die Entstehung der Leukämien vorhanden und damit auch keine so scharfe Trennung möglich, wie sie in den Ausdrücken "echt" und"pseudo" vermutet werden könnten. Es sind im wesentlichen fdrei Theorien aufgestellt worden.

1. Die Tumorauffassung.

Diese Annahme besagt, daß die Leukämien die wesentlichen Merkmale mit den malignen Tumoren gemeinsam haben sollen. Diese Auffassung stützt sich auf folgende Beobachtungen:

a) Bei der histologischen Untersuchung der leukämischen Wucherungen hat man durchaus den Eindruck, daß es sich um Überproduktion geweblich unreifer Zellen handelt, wobei die Zellenneubildungen nicht nach einem Plan und Zweck aufgebaut sind, sondern willkürlich wuchern. Es sind Durchwucherungen der Kapsel von Milz und Leber und sogar Gefäßeinbrüche des myeloischen Gewebes beschrieben.

b) Aus dem gleichzeitigen Vorkommen von Lymphosarkom mit lymphatischer Leukämie hat vor allem Apitz, der solche Fälle gesammelt hat, auf die Tumornatur der Leukämien geschlossen.

c) Experimentell ist es Büngeler gelungen mit Indol, einem Teerprodukt, Mäuseleukämien zu erzeugen. Die Erzeugung von echten Geschwülsten durch Pinseln mit Teerprodukten ist eine allgemein anerkannte Tatsache.
d) Aus den klinischen Beobachtungen erinnert das Auftreten der Leukämien aus völliger Gesundheit, ohne die Möglichkeit des Nachweises einer primären Schädlichkeit, an die gleichen Verhältnisse wie bei den malignen Tumoren. Auch die im Verlauf der Erkrankung auftretende Kachexie und die Annahme eines patholo - gisch veränderten Stoffwechsels würden für die Tumornatur der Leukämien in Erwägung zu ziehen sein. Andererseits spricht die Systemaffektion und die autochthone Entstehung der leukämischen Wucherungen gegen Tumor.

2. Die Leukämien als Infektionskrankheiten.

Die Anhaltspunkte für diese Theorie erstrecken sich darauf, daß besonders die acuten Leukämien sich in ihrem klinischen Verlauf o f t n i c h t v o n e i n e r I n f e k t i o n s k r a n k h e i t u n t e r s c h e i d e n l a s s e n, bezw.daß die Leukämien von einer Infektionskrankheit begleitet sind oder oft sogar das Bild einer Sepsis bieten.

Bei solch acutem Verlauf fehlt dem Organismus die Zeit zu so gewaltigen morphologischen Veränderungen, wie dies bei den chronischen Leukämien der Fall ist; so sind z.B. bei chronisch.Leukämie bei Erwachsenen Gewichte von Milz und Leber bis zu mehreren Kilogramm beobachtet worden. Die morphologischen Veränderungen stehen also im Mißverhältnis zur Schwere des Krankheitsbildes. Dieser Umstand hat zu der Deutung Anlaß gegeben, es handele sich bei diesen Fällen nur um eine Reaktion des blutbildenden Apparates auf eine zuerst dagewesene Infektionskrankheit. Man pflegt dann von einer Infektionskrankheit mit myeloischer Reaktion zu sprechen sofern myeloische Zellen im Blut vorhanden sind.

3. Die Leukämien als Korrelationsstörungen.

In dieser vor allem von Naegeli vertretenen Auffassung wird die Ursache der Leukämien auf Anomalien der Funktion der innersekretorischen Organe zurückgeführt.

Da dem Knochenmark Nervenfasern nicht zukommen, und man sich auch nicht vorstellen kann, daß so weitverzweigte zelluläre Hyperplasien in neurotropen Reizen ihre Ursache haben könnten, kommt Naegeli zu der Annahme, daß es chemische, hormonale Reize sein müssen, die die Entwicklung der lymphatischen und myeloischen Zellen regilieren, und, daß eine S t ö r u n g d i e s e r R e g u l a t i o n den Anlaß zu den leukämischen Wucherungen gäbe. Er weist ferner darauf hin, daß mit der hormonalen Umstellung zur Zeit der Pupertät und der Rückbildung des lymphatischen Gewebes (z.B. Involution der Thymus) auch ein Wechsel in der Häufigkeit der Leukämien von den lymphatischen zu den myeloischen parallel geht.

S p e z i e l l e r T e i l

Eigene Beobachtung

Krankengeschichte

Von der Universitätskinderklinik Tübingen wurde uns freundlicherweise die Krankengeschichte des 5 Monate alten Willi Stumpp zur Verfügung gestellt. Er wurde am 27.2.37 in die Klinik eingewiesen.

Vorgeschichte: Familienanamnese o.B.

3 Wochen gestillt, danach ¼ Ltr. Milch, kein Gemüse. Seit Geburt besteht ein Nabelbruch, seit der 5. Lebenswoche ein Leistenbruch.

Jetzige Erkrankung:

Seit gestern (26.2.37) Fieber bis 39°, Anorexie, kein Husten, kein Erbrechen.

Befund:

Das Kind macht einen eigentümlichen Eindruck, hat auffallend vorquellende Augen und schreit dauernd. Temperatur 38,6°, Gewicht 5 690 g. Ernährungszustand gut, Schleimhäute gut durchblutet. Zahlreiche Furunkel am ganzen Körper. Rechts kleine Nackendrüsen.

Kopf: Craniotabes, Font. 2 Fingerk.

Bauchorgane: Leber und Milz vergrößert. Cutisnabel, kirschgroßer Nabelbruch.

An den übrigen inneren Organen und am Nervensystem konnte kein krankhafter Befund erhoben werden.

Blutbild: vom 1.3.37

R. 2,6 Mill.	W. 18 000	Hb. 55
Baso. 2	Eosin. 1	F.-J. 1.0
Stabk. 1	Segm. 20	
Lymphocyt. 74	Lymphobl. -	Monocyt. 2
Myelobl. -	Myelocyt. -	Jugendl. -

Krankheitsverlauf:

2.3.37: Temp. 38,8°, Gewicht 5 590 g.

Die Hautfurunkel wurden eröffnet und feucht verbunden. Milz ist deutlich tastbar und reicht etwa 3 Querfinger unter den Rippenbogen. Rö. ergab keinen Anhalt für Pneumonie. MTR. neg., Ektebin neg.

9.3.37: Temp. 37,3°, Gewicht 5 420 g.

Seit gestern Gewichtssturz, Wahrscheinlich bildet sich eine parenterale Ernährungsstörung heraus. Das Kind hat an beiden Beinen wieder zahlreiche Furunkel, die eröffnet und feucht verbunden werden.

12.3.37: Temp. 39,1°, Gewicht 5 340 g.

Am Kopf ein kleiner Abszess. Eröffnung und feuchter Verabnd.

15.3.37: Temp. 38,3°, Gewicht 5 500 g.

Wieder viele kleine Hautfurunkel, Auch die Milz ist wieder zu fühlen.

20.3.37: Temp. 37,5°, Gewicht 5 520 g.

Blutbild: vom 19.3.37.

R. 3,4 Mill.	W. 13 000	Hb. 55
Baso. 1	Eosin. -	F.-J. 0,9
Stabk. 1	Segm. 9	
Lymphocyt. 67	Lymphobl. -	Monocyt. 22
Myelobl. -	Myelocyt. -	Jugendl. -

mäßige Anisocytose und Polychromasie.

Der Leib ist heute so stark aufgetrieben, daß der Verdacht auf eine Peritonitis auftaucht, Das Rö. zeigt keine Spiegelbildung, dagegen einen mächtig erweiterten Magen. Die Entleerung ist nicht verzögert. Liquor nicht verändert.

23.3.37: Temp. 39,5°, Gewicht 5 640 g.

Milz ist wieder vergrößert. Rö. zeigt doppelseitige Pneumonie, die wohl diesmal die Ursache für die hohen Temperaturen bildet.

28.3.37: Temp. 38,0 , Gewicht 5 540 g.

28.3.37: Temp. 38,0°, Gewicht 5 540 g.

Leib ist stark aufgetrieben und prall gespannt. Kein Anhalt für Peritonitis im Rö. Das Kind ist unter zunehmender Kreislaufschwäche an den Folgen der Pneunomie gestorben.

Epikrise: (28.3.37)

Es handelte sich um ein unklares Krankheitsbild, das mit unregelmäßigen Temperaturen und einem starken Milztumor einherging. Die Krankheitsdauer betrug 4½ Wochen. Für Lues und Tuberkulose konnte kein Anhaltspunkt gefunden werden. Das periphere Blutbild (letztes Blutbild vom 19.3.37, Exitus am 28.3.37)war ausser einer Leukocytose ohne krankhafte Veränderungen. Wegen der bestehenden starken Furunkulose des ganzen Körpers wurde von einer Knochenmarkspunktion abgesehen. Eine Leukämie ist wegen der mangelnden Veränderungen im Blutbild und wegen der Seltenheit dieser Erkrankung im Säuglingsalter unwahrscheinlich. Wir nehmen an, daß es sich um eine Sepsis gehandelt hat.

Sektionsprotokoll (Sektion 127/37):

Leiche eines männlichen Säuglings, abgemagert, Bauch aufgetrieben, Nabel vorgewölbt. Keine Oedeme, kein Wundrand.

Brustsitus:

Brusthöhlen und Herzbeutel ohne fremden Inhalt. Thymus nicht vergrößert (12 g), auf dem Schnitt hellgrau.

Herz: Von entsprechender Größe. Herzüberzug glatt, mit zahlreichen punktförmigen Blutaustritten. Klappen zart und blutig durchtränkt.

Lungen: Oberfläche galtt, Lungenränder leicht gebläht. Die hinteren Abschnitte, besonders beider Ober- und des rechten Unterlappens, fühlen sich fest an. Auf dem Schnitt sind sie gleichmäßig glatt, graurot, glänzend und luftleer. Luftröhre und ihre Aeste sind leer, die Schleimhaut blaß.

Lymphknoten an den Lungenwurzeln und Luftröhrengabeln sind weich, leicht geschwollen, auf dem Schnitt dunkelrot. Die Halslymphknoten sind teilweise etwas groß, ziemlich fest, graurot. Gaumenmandeln sind kirschkerngroß. Speiseröhre leer.

Bauchsitus:

Bauchfell überall glatt und spiegelnd. Magen stark gebläht, Därme leer. Bauchhöhle ohne fremden Inhalt.

Milz: Stark vergrößert, mit Faserstoffauflagerungen und Kapselblutungen. Gewicht 180 g. Die Kapsel ist gespannt. Die Oberfläche mit ausgebreiteten gelblichen Faserstoffauflagerunfen, die hauptsächlich am oberen Ende und am Margo crenatus sitzen. Die Milz fühlt sich ziemlich fest an. Auf dem Schnitt glänzend, gleichmäßig grauviolett, ziemlich dunkel, Follikel nicht, Bälkchen eben erkennbar.

Lymphknoten am Milzstiel, an der Bauchspeicheldrüse und vor allem die Lymphknoten im Gekröse sind stark vergrößert, auf dem Schnitt weich und blaßgrau.

Nieren: Fühlen sich etwas fest an. Die Kapsel lässt sich leicht abziehen. Unter derselben befinden sich zahlreiche Blutpunkte. Auf dem Schnitt sind die Nieren sehr blaß, die Zeichnung wenig deutlich mit kleinen Blutpunkten. Die Schnittfläche quillt etwas vor. Keine Blutungen im Nierenbecken und in der Blase.

Leber: Gewicht 350 g. Oberfläche ist glatt, Lymphknoten an der Leberpforte sind vergrößert, weich, auf dem Schnitt graurot gestrichelt. Die Leber fühlt sich fest an; auf dem Schnitt bräunlich-rot, blaß, mit feiner gelblicher Sprenkelung.

Knochenmark: Graurot, blaß.

Achsel- und Leistendrüsen kaum vergrößert.

Histologischer Befund:

Milz: Die Follikel sind stark geschwunden und durch blutbildendes Gewebe mit sehr dichter Lagerung der Zellen auseinandergedrängt. Die Pulpa enthält reichlich Myeloblasten, teils einzeln, teils in kleinen Nestern gelegen, auch viele Myelocyten und Leukocyten. Kernhaltige rote Blutkörperchen sind weniger reichlich zu finden. Die Sinus- und Retikulumstruktur der Milzpulpa ist nur noch undeutlich erkennbar.

Leber: In den Kapillaren reichliche Zellen, überwiegend unreife, weiße Blutkörperchen. Zum Teil sind es großkernige Elemente, die sich als Myeloblasten sicher erkennen lassen, außerdem Myelocyten und Leukocyten mit gelapptem Kern, letztere weniger reichlich,

ebenso nur wenige Normoblasten. Eine ausgesprochene gruppenförmige Lagerung, wie man es in der fötalen Leber und bei persistierender Blutbildung bei jungen Säuglingen sieht, ist seltener zu sehen. Glisson'sches Bindegewebe mäßig stark mit Infiltration der gleichen Art durchsetzt.

Knochenmark: (Oberschenkel)

Sehr zellreich mit dichter Lagerung der Zellen. Vorwiegend große, unreife blutbildende Zellen der weißen Reihe. Sehr reichlich große, unregelmäßige Myeloblasten, auch viele Myelocyten, weniger gelappt-kernige Leukocyten. Kernhaltige rote Blutkörperchen an Menge zurücktretend, jedenfalls in zu geringer Zahl für ein aktives, normales Knochenmark. Keine Fettzellen, wenige Riesenzellen. An den in den Präparaten vorhandenen feinen Knochenbälkchen keine kalklosen Säume (kein Zeichen für Rachitis).

Lymphknoten: Nur geringe myeloische Herde. In den Kapillaren hie und da Anhäufungen großer unreifer myeloischer Zellen.

Lungen: Herdpneumonien und eitrige Bronchiolitis. Im Eiter überwiegend reife Leukocyten, weniger zahlreich auch unreife Formen.

Blutgefäße: In sämtlichen untersuchten Organen lassen sich in den kleinen Blutgefäßen weiße Blutkörperchen mit größerem einfachen Kern feststellen, also unreife Formen. Dieselben sind nicht in größeren Mengen vorhanden, eher nur dünn gelagert.

Diagnose:

Im allgemeinen Teil ist auf die Schwierigkeiten der Diagnose der Leukämien hingewiesen. Einige spezifische Charakteristika, sogenannte pahtognominische Symptome, gibt es nicht. Wir müssen also die klinischen Beobachtungen und das Ergebnis der Sektion und der pathologisch-histologischen Untersuchungen kritisch gegeneinander abwägen.

Die klinischen Symptome und der Krankheitsverlauf bieten wenig beweiskräftige Anhaltspunkte für eine Diagnose. Von Anfang der Einweisung in die Klinik bestand ein großer Milztumor. Lymphdrüsenschwellungen waren außer einigen Nackenlymphdrüsen keine nachweisbar. Die Temperaturen waren uncharakteristisch

und sprachen nicht für eine Infektionskrankheit .Das Blutbild zeigte mit 2,6 Mill. Roten, 18 000 Weissen, Hb. 55 außer einer Anämie und geringer Leukocytose keine Besonderheiten. Vom Beginn der klinischen Beobachtungenbestand eine ausgedehnte Furunkulose,weswegen leider von einer Knochenmarkspunktion abgesehen wurde. Für Tuberkulose und Lues konnte kein Anhalt gefunden werden. Wegen der anhaltenden Anorexie, der künstlichen Ernährung vor der Einlieferung, des plötzlichen Gewichtssturzes und wegen des hinzutretenden vorgetriebenen Leibes tauchte der Verdacht einer parenteralen Ernährungsstörung auf. Fünf Tage vor dem Tode stellte man klinisch und röntgenologisch eine doppelseitige Pneumonie fest, die dann den letalen Ausgang beschleunigt herbeiführte.

Wesentlich aufschlußreicher ist der pathologische Befund. Aus ihm geht eindeutig die ausgedehnte und intensive Beteiligung des gesamten der Blutbildung fähigen Gewebes hervor.

Die Milz steht mit ihrem enormen Gewicht von 180 g gegen etwa 14 g normal im Vordergrund.

Die Leber ist ebenfalls mit 350 g gegen etwa 165 g normal erheblich vergrößert.

Die Lymphknoten am Hilus der Milz, an der Bauchspeicheldrüse und vor allem im Gekröse sind stark vergrößert, weich und von blaßgrauer Farbe auf dem Schnitt.

In all diesen Organen und auch im Knochenmark ist das histologische Bild einheitlich. Es sind alle Zellen der myeloischen Reihe vorhanden,vorwiegend Myeloblasten, teils einzeln, teils in Nestern gelegen, viele Myelocyten und Leukocyten. In allen Organen tritt die Zahl der kernhaltigen Roten gegenüber der der Weißen zurück, daher auch die blasse, g r a u - rote Farbe des Knochenmarks und die g r a u - violette Schnittfläche der Milz und die blasse bräunlichrote Schnittfläche der Leber. Außerdem fanden sich an Perikard, Milzkapsel und den Nieren punktförmige Blutungen als Zeichen einer hämorrhagischen Diathese.

Zur Beurteilung der Frage, ob es sich bei diesen Wucherungen um eine myeloische Reaktion oder um

autochthon entstandenes myeloisches Gewebe handelt, ist für die Organe zu überlegen, inwieweit die vorhandenen unreifen Blutzellen dort gebildet, oder ob diese eingeschwemmt sind. Für die Bildung an Ort und Stelle würde die Anordnung in "Nestern" sprechen. Einzelne Zellen können immer auch eingeschwemmt sein. Die Entscheidung ist nicht mit Sicherheit zu treffen, doch hat man den Eindruck, daß in der Leber ein Teil sicher auch gebildet, also autochthon entstanden ist. Auch das Durchwuchern der Glisson'schen Kapsel ist schwerlich als eine rein passive Einschwemmung aufzufassen. Bei der Milz spricht die sehr starke Vergrösserung, ebenso die Zurückdrängung der Follikel durchaus dafür, daß eine starke Neubildung von vorwiegend weißen Blutzellen dort stattgefunden hat.

Mit der Annahme der Wahrscheinlichkeit der autochthonen Entstehung der myeloischen Wucherungen tritt die naheliegende Deutung der Erkrankung als eine Infektionskrankheit mit myeloischer Reaktion in den Hintergrund. Bestünde allerdings als besondere Eigenart des Frühkinds die Möglichkeit, daß sich an der myeloischen Reaktion nicht nur das Knochenmark, sondern auch die eben noch der Blutbildung fähig gewesenen Organe wie Milz, Leber und Lymphknoten beteiligten, dann würde die Annahme der autotochthonen Entstehung der myeloischen Zellen als ein Kriterium gegen eine myeloische Reaktion nicht mehr anwendbar sein. Trotzdem sprechen die hochgradige Vergrößerung der Milz auf mehr als das Zehnfache ihres normalen Gewichtes und die ausgedehnte Beteiligung der Leber und der Lymphknoten nicht für eine bloße myeloische Reaktion.

Bleibt die Frage übrig, inwieweit stimmen der klinische Verlauf und der pathologische Befund mit dem Symptomenkomplex der Anaemia pseudoleukaemica infantum überein. Wie der Name sagt, handelt es sich in erster Linie um eine Anämie und dementsprechend müßte diese klinisch wie pathologisch im Vordergrund stehen. Wie von uns anfangs erwähnt wurde, sind gerade die äußerst hochgradige Anämie mit Werten von 1 - 2 Mill. Erythrocyten und die überwiegende Erythropoese wichtige Kriterien, die für Anaemia pseudoleukaemica infantum sprechen. Beides trifft aber

bei unserem Falle nicht zu. Die Anämie mit 2,6 Mill. Ery. und 55 Hb. (Blutbild vom 1.3.) und mit 3,4 Mill. Ery. und 55 Hb. (Blutbild vom 19.3.) entspricht nicht völlig diesen Anforderungen. Auch tritt die Erythropoese in allen histologisch untersuchten Organen deutlich gegenüber dem Vorherrschen der myeloischen Zellen zurück, was schon makroskopisch an den Schnittflächen der Organe deutlich war, und welche Tatsache dann durch den histologischen Befund bestätigt wurde.

Es könnte aber eingewendet werden, daß die auf Grund klinischer Zeichen (Anorexie, plötzlicher starker Gewichtsverlust, aufgetriebener Leib) vermutete parenterale Ernährungsstörung als Ursache für die Anämie anzusehen sei. Bei sicherem Nachweis des kausalen Zusammenhangs müßte dann eine Anaemia pseudoleukaemica infantum angenommen werden. Dieser Nachweis kann aber in unserem Falle nicht erbracht werden, da bereits im Blutbefund vom 1.3. mit 2,6 Mill. Ery. und 55 Hb. eine Anämie sicher nachgewiesen ist und der Verdacht auf eine parenterale Ernährungsstörung erst nach dem plötzlichen starken Gewichtssturz vom 8.3. auftauchte.

Die in unserer bisherigen Untersuchung gefundenen Tatsachen, das autochthone Entstehen, die ausgedehnten myeloischen Wucherungen, vor allem die Infiltration der Glisson'schen Kapsel, die Zurückdrängung der Follikel in der Milz, das Zurücktreten der Erythropoese, die petechialen Blutungen in Perikard, Milzkapsel und Niere und die mäßige Anämie können durchaus für eine myeloische Leukämie sprechen.

Dagegen sind aber zwei Einwände zu erheben: 1. Das uncharakteristische Blutbild und 2. die Behauptung Naegeli's, daß vor dem 4. Lebensjahr keine sichere Beobachtung einer echten Myelose bekannt ist. Zu 1: Wenn bei unserem Falle eine erhebliche Vermehrung der weißen Blutzellen im Blut nicht ebobachtet wurde, so ist darauf hinzuweisen, daß der uns mitgeteilte Ausstrichbefund 9 Tage vor dem Tod erhoben wurde. Im Hinblick auf den Befund unreifer myeloischer Zellen in den Kapillaren der Organschnitte müssen wir an die Möglichkeit denken, daß kurz vor dem Tode noch eine Ausschwemmung in das Blut stattgefun-

den hat. Selbst wenn diese unterblieben ist, würde dies nicht gegen Myelose sprechen; man müsste dann eine aleukämische Form in Erwägung ziehen. Die Frage kann nachträglich mangels genügender Ausstrichpräparate nicht mehr entschieden werden.

Mit der Annahme einer aleukämischen Form wäre zum Teil auch der zweite Einwand entkräftet , denn Naegeli's eigener strenger Systematik nach gehört die aleukämische Myelose den Pseudoleukämien und nicht den "echten" Leukämien an.

Auf diesen zweiten Einwand soll aber noch auf eine andere Weise ausführlicher eingegangen werden. Zu diesem Zweck wurden diesbisher veröffentlichten Fälle über frühkindliche Leukämien zusammengestellt, um möglicherweise aus dem Vergleich weitere Anhaltspunkte zur Festigung der Diagnose zu finden.

C a s u i s t i k

Die Literatur über frühkindliche myelcische Leukämie ist von Kornmann in der Arbeit: "Beitrag zur frühkindlichen und angeborenen myeloischen Leukämie" zusammengetragen worden.Es sind sechs Fälle beschrieben, davon drei Totgeburten, je ein weiblicher Säugling von 4, und 8 von 14 Wochen Lebensdauer.

Die Diagnose der Totgeborenen wurde auf Grund der pathologischen Untersuchung gestellt.Die Befunde sind bei allen dreien gleichartig und für Myelose charakteristisch. Unsere besondere Aufmerksamkeit gilt den einige Zeit am Leben gebliebenen Fällen.

1. Fall: Stransky.

2.Kind gesunder Eltern.Mutter und Arzt bemerkten schon bei der Geburt zahlreiche blaue Flecken in der Haut. Am 14.Tage Nabeleiterung. Einlieferung.

Mäßiger E.Z.Kein Anhalt für Anämie. Am harten Gaumen und im Hypogastrium punktförmige Blutungen,Leber und Milz enorm vergrößert,von harter Konsistenz. Lymphdrüsen stark geschwollen. Herz und Lunge o. B. Blutbild: R. 4 Mill. W. 181 000 Myelobl. 86,1%.

Myelocyt. 3,9%, Oxydasereaktion positiv.

Im weiteren Verlauf: Anorexie, geringe Temp., Dyspnoe.Milzpunktion steril.Rasche Verschlechterung. Innerhalb einer Woche Exitus.

Sektionsbefund: In der Milz kleine atrophische Follimel mit myeloischer Umwandlung der Pulpa. Im Knochenmark hauptsächlich Myeloblasten neben Myelocyten, wenig kernhaltige Blutkörperchen. Im Unterhautzellgewebe und entlang der Gefäßscheiden Rundzelleninfiltrate. Ausserdem myeloische Infiltrate in: Thymus, Nieren, Nebennieren, Pankreas und Lymphdrüsen. Frische Blutungen in Rinde und Mark der Nieren und in der Dickdarmschleimhaut. Schwellung der Peyer'schen Plaques.

2.Fall: Oppitz.

3 Monate alter Säugling. Familie gesund. Geburt rechtzeitig, normal. 6 Wochen Brust- dann Zwiemilch. Gleich nach der Geburt wurden von den Eltern starke Blässe und ein großer Bauch bemerkt.

Vorstellung beim Arzt wegen: Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Dyspnoe.

Befund: Gut entwickelt, extreme Blässe, keine Hautblutungen, keine Oedeme. Geringe Vergrößerung der cervikalen, axillaren und inguinalen Lymphdrüsen. Im Mund keine Blutungen und Ulzerationen. Keine Thymusvergrößerung. Pneumonie des rechten Unterlappens. Herz o.B.

Blutbild: /. 1 Mill., W., 1,1 Mill., große atypische Zellen 94,3%, kleine Lymphocyt. 4,9%, Aniso- und Poikilocytose.

Die Sektion ergab den für myeloische Leukämie charakteristischen Befund. (nähere Angaben fehlen).

3.Fall: Kornmann:

Eltern und Geschwister gesund. Geburt normal, Ernährung Muttermilch, später Zwiemilch. Entwicklung sehr gut. In der 5.Woche Anorexie Temp. bis 39°, kein Erbrechen.

Befund: Kräftiges Kind. Leber und Milz vergrössert. Drüse in der rechten Achselhöhle.

Blutbild: R. 3,4 Mill., W. 12 000, kleine Lymphocyt. 67%, "große Lymphocyten" 21,5%, Atypische 6%, Monocyt. 2,5%, Plasmatellen 3%. Auf Grund dieses Blutbildes wurde lymphatische Leukämie diagnostiziert. Bei der histologischen Untersuchung stellt sich heraus, dass die großen Lymphocyten als Myeloblasten anzusehen sind.

Verlauf: Am Bein treten vorübergehend Pickel auf,auf der rechten Wange stecknadelkopfgrosse Blutung. Das linke Ohr läuft. Trommelfellperforation. Der Zustand verschlimmert sich zusehends. Exitus. Obduktionsbefund:Hochgradige Anämie aller Organe.Leichte Schwellung aller Lymphknoten. Multiple Petechien in Hirn, Nieren, Magen, Dünn- und Dickdarm und in den serösen Häuten. Myeloische Infiltrate in Milz, Leber, Hirn, Lunge, Darm, Pankreas, Mark der Nebenniere, Thymus, Lymphknoten und Nieren.Die myeloischen Zellen zeichnen sich durch besondere Unreife aus. Man findet nur Myeloblasten, besonders zahlreich abnorme Myeloblasten. Es fehlen die Uebergangsformen. Dies Bild bezeichnet Naegeli mit Hiatus leukämicus und wird als Beweis für Aktuität angenommen. Diagnose:Myeblastenleukämie bezw. akute Myelose

Kornmann kommt in seiner Besprechung der Fälle am Ende des Vergleichs zu folgendem Ergebnis:

Alle Kinder haben gesunde Eltern und gesunde Geschwister. Man findet im Verlaufe der Schwangerschaft der Mutter nichts besonderes. Der Geburtsverlauf ist normal, ausser bei den Totgeborenen. Die Entwicklung der Kinder ist im allgemeinen gut. Der Verlauf ist bei allen dreien, die einige Zeit am Leben geblieben sind, sehr rapid und führt innerhalb von wenigen Wochen zum Tode.Auch unser Fall stimmt darin vollständig überein.

Der klinische Befund ist bei allen vier am Leben gebliebenen Fällen fast gleich und unterscheidet sich nur im Falle Stransky durch das Vorhandensein der Hautinfiltrate. Im Falle Oppitz fällt die von Geburt an bestehende Blässe und der grosse Bauch auf.

Das Gemeinsame aller vier Fälle in pathologischer Beziehung besteht in der Hyperplasie des myeloischen Gewebes in Knochenmark, Milz, Leber und Lymphknoten, in den petechialen Blutungen der serösen Häute und fast aller Organe und in der sekundären Anämie mit Ausnahme des Falles von Stransky, bei dem sich wegen des äußerst raschen Verlaufes eine solche nicht genügend ausbilden konnte. Ausserdem finden sich myeloische Infiltrate,außer in den oben genannten Organen,bei Stransky in Thymus,Nieren,Nebennieren und Pankreas, bei Kornmann in Hirn, Lungen, Nieren, Darm, Pankreas, Mark der Nebenniere und Thymus.

Bei dem Vergleich aller vier am Leben gebliebenen Fälle muß die Aehnlichkeit und das weitgehende Übereinstimmen des klinischen Verlaufes und des pathologisch-histologischen Befundes auffallen. Da alle Fälle auch pathologisch untersucht sind, ist die Möglichkeit eines Irrtums wesentlich geringer, als bei bloßer klinischer Beobachtung. Wir sind also versucht, auch dieses Ergebnis zur Stützung der Annahme einer Myelose für unsere eigene Beobachtung heranzuziehen.

Aus der Gegenüberstellung der vier Fälle ergibt sich noch eine andere interessante Tatsache; es sind nämlich ausnahmslos in allen Fällen Komplikationen infektiöser Art vorhanden und zwar im Falle Stranska Nabeleiterung, bei Oppitz Pneumonie, bei Kornmann Pikkel am Bein und Mittelohrentzündung, in unserem Falle Furunkulose und Pneumonie.

Anhand dieser Feststellung muss nochmals die Möglichkeit, daß es sich in den Fällen um Infektions - krankheiten mit -- dem Frühkind vielleicht eigentümlicher -- starker myeloischer Reaktion handeln könnte, in Erwägung gezogen werden. Könnte man mit Sicherheit feststellen, daß die myeloischen Wucherungen schon vor dem Auftreten der Infektionskrankheiten vorhanden gewesen sind, so würde auch dieser Einwand hinfällig.

Über das zeitliche Auftreten der myeloischen Veränderungen im Hinblick auf die Infektionskrankheiten ist zu den einzelnen Fällen folgendes zu bemerken: Im Falle Stransky müssen die von Geburt an bestehenden und vom Arzt beobachteten blauen Flecke in der Haut und der aufgetriebene Bauch als Kriterien für bereits vorhandene myeloische Veränderungen angesehen werden. Im Falle Oppitz wurde von den Eltern gleich nach der Geburt starke Blässe und ein großer Bauch bemerkt. Diese Angaben sind selbstverständlich mit großer Vorsicht aufzunehmen und können nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für unsere Frage verwendet werden. Bei Kornmann und in unserem Falle kann die Frage nachträglich nicht mehr beantwortet werden; allerdings scheidet die Pneumonie in unserer eigenen Beobachtung als etwaige Ursache einer myeloischen Reaktion

insofern aus, als diese erst etwa 5 Tage vor dem Tode aufgetreten ist, was klinisch, röntgenologisch und durch die Sektion einwandfrei erwiesen ist.

Es steht also nur für einen Fall mit einiger Sicherheit fest, daß die myeloischen Veränderungen v o r der Infektionskrankheit bestanden haben, für einen zweiten Fall (Oppitz) nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit. Trotzdem ist es unwahrscheinlich, daß eine Nabeleiterung, eine Mittelohrentzündung oder eine Furunkulose solche ausgedehnte reaktive Veränderungen hervorrufen sollte, sondern ist es viel natürlicher die Infektionskrankheiten als s e k u n d ä r bedingt aufzufassen. Infolge der myeloischen Veränderungen mit ihrer Minderwertigkeit der massenhaft gebildeten weißen Blutzellen und der erhöhten Inanspruchnahme des Organismus, ist dieser in seiner Widerstandskraft so erschöpft, daß er eine sekundär hinzutretende u.U. schon recht geringfügige Infektion nicht mehr bekämpfen kann.

Zusammenfassung

Der von uns untersuchte Fall zeichnet sich klinisch durch Furunkulose der Haut, Anorexie, aufgetriebenen Bauch, unregelmäßige Temperaturen, Milztumor und Anämie aus. Pathologisch wurde starke Blutbildung mit Überwiegen weißer, unreifer Formen und Zurücktreten der Erythropoese in Knochenmark, Milz, Leber und Lymphknoten gefunden; außerdem petechiale Blutungen und Perikard, Milzkapsel und Nieren:

Wir haben uns somit die Frage vorgelegt, ob der pathologische Befund als solcher und im Zusammenhang mit den klinischen Beobachtungen als echte Leukämie gedeutet werden kann. Eine gewisse Wahrscheinlichkeit für diese Diagnose besteht, eine Entscheidung konnte aber nicht getroffen werden.

Für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung und Förderung, die mir bei meiner Arbeit zu Teil geworden ist, erlaube ich mir Herrn Professor Dr. Dietrich, Leiter des Pathologischen Institutes der Universität Tübingen, und Herrn Oberarzt Dozent Dr. Schmidt auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen zu dürfen.

L i t e r a t u r - V e r z e i c h n i s

Apitz : Virchow's Archiv für Pathol.Anat.u.Physiol. 299 S.1 Julius Springer, Berlin 1937.

Bingeler : Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 41, S. 257 (1931)

Koch : Ref. Zentralbl. f. Path. 33, Nr. 1, S.7 (1922)

Kornmann : Zeitschr.f.Kinderheilkunde. 56, S.44o (1934)

Lehndorff: Jahrbuch f. Kinderheilkunde, 6o, S. 2o7

Lubarsch : Handbuch der Path. Anatomie, 1926.

Naegeli : Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Julius Springer, Berlin 1931.

Oppitz : Medizinische Klinik 1 S. 232 (1924)

Roessle u. Roulet : Maß und Zahl in der Pathologie. Aus Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen. Julius Springer, Berlin(1932).

Stransky : Monatsschrift für Kinderheilkunde 29, S. 654 (1925).

L e b e n s l a u f

Am 2o.Januar 1913 wurde ich als 3. Sohn des Bäckermeisters Richard S t r a u b e und seiner Ehefrau Louise zu Dresden geboren und im evangelischen Glauben erzogen.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich 1925 in die Oberrealschule Dresden-Neustadt ein, an welcher ich 1933 die Reifeprüfung ablegte.

Darauf begann ich in Freiburg i.Br. mit dem medizinischen Studium, legte nach 2 Semestern den naturwissenschaftlichen und nach 3 weiteren Semestern den anatomisch-physiologischen Teil der ärztlichen Vorprüfung in München ab.

Auf Grund meiner freiwilligen Meldung zur Wehrmacht wurde ich am 1.4.1936 als San.-Offz.-Anwärter in die Luftwaffe eingestellt. Nach halbjähriger militärischer Ausbildung, während welcher ich nicht immatrikuliert war, setzte ich mein Studium an den Universitäten Berlin und Tübingen fort. Am 24.Februar 1939 beendete ich das medizinische Staatsexamen an der Universität Tübingen. Das Praktische Jahr leiste ich zur Zeit als Unterarzt am Standortlazarett Dresden ab.